



2021 당뇨병 진료지침: 심혈관질환 위험관리

문민경

서울대학교 의과대학 서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원 내과

2021 Clinical Practice Guidelines for Diabetes: Management of Cardiovascular Risk

Min Kyong Moon

Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The Committee of Clinical Practice Guidelines of the Korean Diabetes Association revised and updated the 7th Clinical Practice Guidelines in 2021. Intense multifactorial intervention including adequate control of glycemia, blood pressure, and low density lipoprotein cholesterol level and use of antiplatelet agents has been shown to reduce cardiovascular risk among patients with type 2 diabetes mellitus. In these recent guidelines, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) and glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs) with proven benefits were recommended in patients with heart failure and/or atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) as mono- or combination therapy. SGLT2 inhibitors such as dapagliflozin, empagliflozin, and ertugliflozin were recommended preferentially in patients with heart failure. In those with ASCVD, treatment including SGLT2 inhibitors such as empagliflozin and dapagliflozin or GLP-1 RAs such as dulaglutide, liraglutide, and semaglutide as a combination therapy was recommended.

Keywords: Cardiovascular disease; Diabetes mellitus, type 2; Drug therapy; Practice guideline

Corresponding author: Min Kyong Moon

Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea, E-mail: mkmoon@snu.ac.kr

Received: Oct. 12, 2021; Accepted: Nov. 1, 2021

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2021 Korean Diabetes Association

서론

한국인 당뇨병 환자의 사망률은 2007년에서 2015년 기간 동안 점점 감소하였으나, 심혈관질환은 여전히 당뇨병 환자의 주요 사망 원인이다[1]. 당뇨병에서 혈당 조절뿐 아니라 혈압 조절 및 콜레스테롤 조절, 항혈소판제 사용 등 다면적 접근을 통해 환자의 예후를 현격히 개선시킬 수 있음이 잘 알려져 있다[2]. 본 글에서는 2021년 대한당뇨병학회의 당뇨병 진료지침 중 심혈관질환 위험관리와 관련된 내용을 소개하고자 한다.

본론

1. 혈당 조절 약제

이번에 개정된 당뇨병 진료지침[3]에서 심혈관질환 위험관리와 관련하여 혈당 조절 부분에 강조된 내용은 1) 죽상경화 심혈관질환을 동반한 경우 병용 요법 시 심혈관이익이 입증된 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2 억제제) 혹은 glucagon like peptide 1 receptor agonist (GLP-1수용체작용제)를 포함한 치료를 우선 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]와 2) 심부전을 동반한 경우 심혈관이익이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 고려한다. [무작위대조연구, 제한적권고]의 두 가지이다.

2021 대한당뇨병학회 진료지침의 혈당 조절 알고리즘은 4개의 세부알고리즘이 포함된 형태로 구성되었다(Fig. 1) [4]. 알고리즘 1은 기본적으로는 당뇨병 치료를 처음 시작하는 사람들을 대상으로 하는 것인데, 생활습관을 교정하도록 교육하고 모니터링하면서 심각한 고혈당과 함께 고혈당으로 인한 증상이 있으면 알고리즘 3의 인슐린 치료를 시행하도록 하였다. 기저질환으로 심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환이 있는지 파악하여 해당 질환이 있으면 알고리즘 4를 따르도록 하였다. 그렇지 않은 경우에는 현재 당화혈색소(A1C)와 목표 당화혈색소의 차이가 1.5%보다 크거나 현재 당화혈색소가 7.5%를 넘는 경우는 알고리즘 2의 병용요법을 따라

시행하도록 하였다.

알고리즘 4는 심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환이 있는 경우의 권고 사항을 표시하고 있는데, 심부전이 있는 경우는 SGLT2억제제(dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin)를 우선적으로, 죽상경화심혈관질환이 있는 경우는 병용 요법 시 SGLT2억제제(dapagliflozin, empagliflozin)나 GLP-1수용체작용제(dulaglutide, liraglutide, semaglutide)를 포함하는 것을 권고하였다(Fig. 2) [4]. 만성신장질환이 있는 경우는 SGLT2억제제(dapagliflozin, empagliflozin)를 우선적으로 권고하고, GLP-1수용체작용제(dulaglutide, liraglutide, semaglutide)를 다음으로 추천하였다.

미국당뇨병학회나 유럽심장학회의 최근 진료지침에서는 죽상경화심혈관질환을 동반한 경우뿐 아니라 심혈관질환의 고위험군에서까지 심혈관이익이 입증된 SGLT2억제제 혹은 GLP-1수용체작용제를 포함한 치료를 추천하고 있다[5,6]. 대한당뇨병학회에서 심혈관질환의 고위험군에게까지 해당 약제를 우선 권고하지 않은 바탕에는 3가지 고려사항이 있다.

현재까지 empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin 이렇게 4개의 SGLT2억제제로 시행된 6개의 cardiovascular outcome trial (CVOT)이 발표되었다(Table 1). 이 중 EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose trial)과 VERTIS-CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial)는 대상자 전체가 죽상경화심혈관질환이 있는 당뇨병 환자에서 시행되었고, DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58)은 41%만 죽상경화심혈관질환이 있는 환자였다[7-9]. 일차종말점인 3 point major adverse cardiovascular events (MACE: 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 심혈관질환으로 인한 사망)는 empagliflozin과 canagliflozin의 CVOT에서는 유의한 감소 효과를 보였으

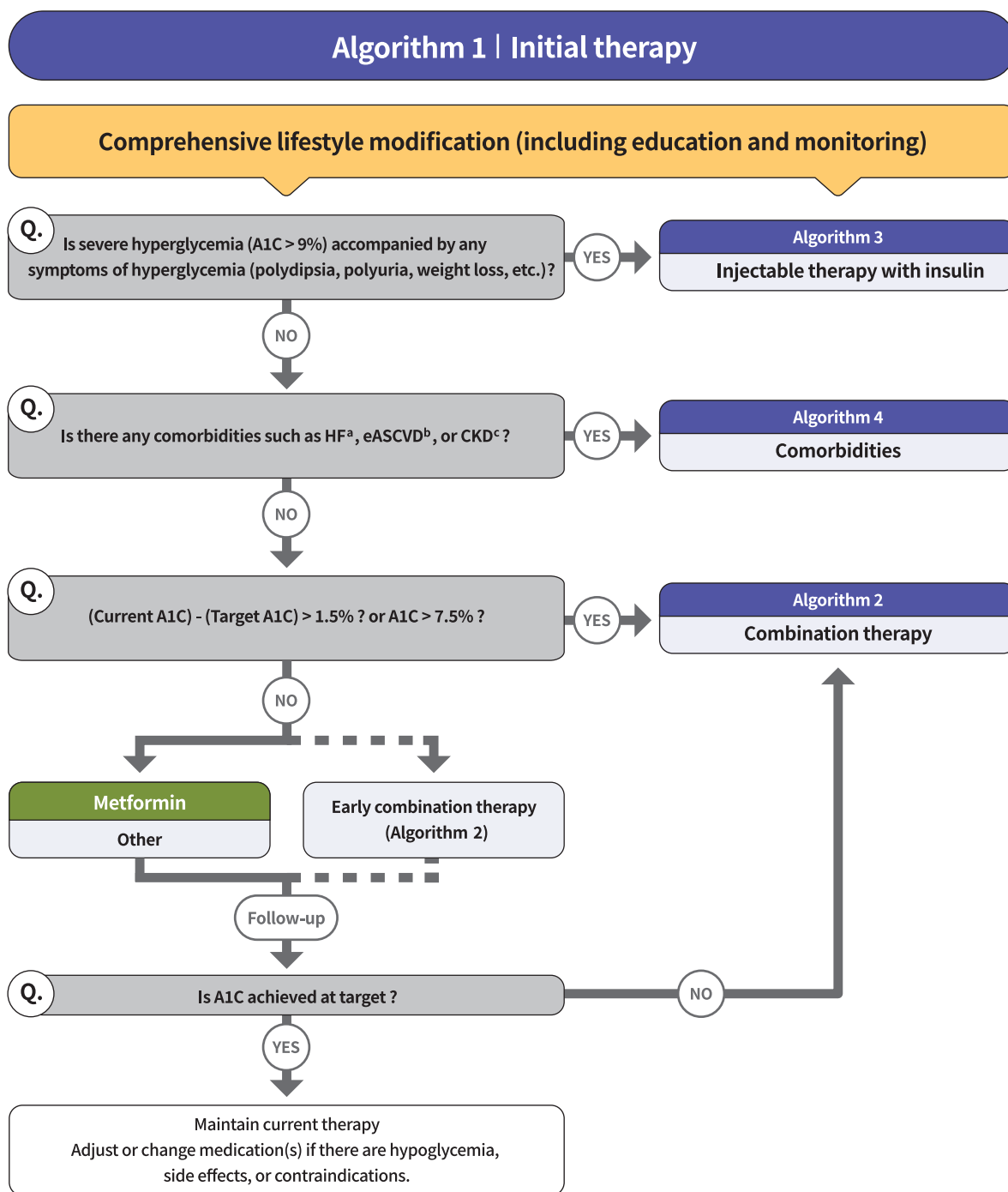


Fig. 1. Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes [4].

Adapted from the article of Hur et al. (Diabetes Metab J 2021;45:461-81) [4] in accordance with the Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC BY-NC 4.0) license.

HF, heart failure; eASCVD, established atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

^aParticularly HF with reduced ejection fraction (HFrEF, clinical diagnosis of HF and left ventricular ejection fraction \leq 40%). ^bA history of an acute coronary syndrome or myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary heart disease with or without revascularization, other arterial revascularization, stroke, or peripheral artery disease assumed to be atherosclerotic in origin. ^ceGFR < 60 mL/min/1.73 m² or urine albumin creatinine ratio \geq 30 mg/g.

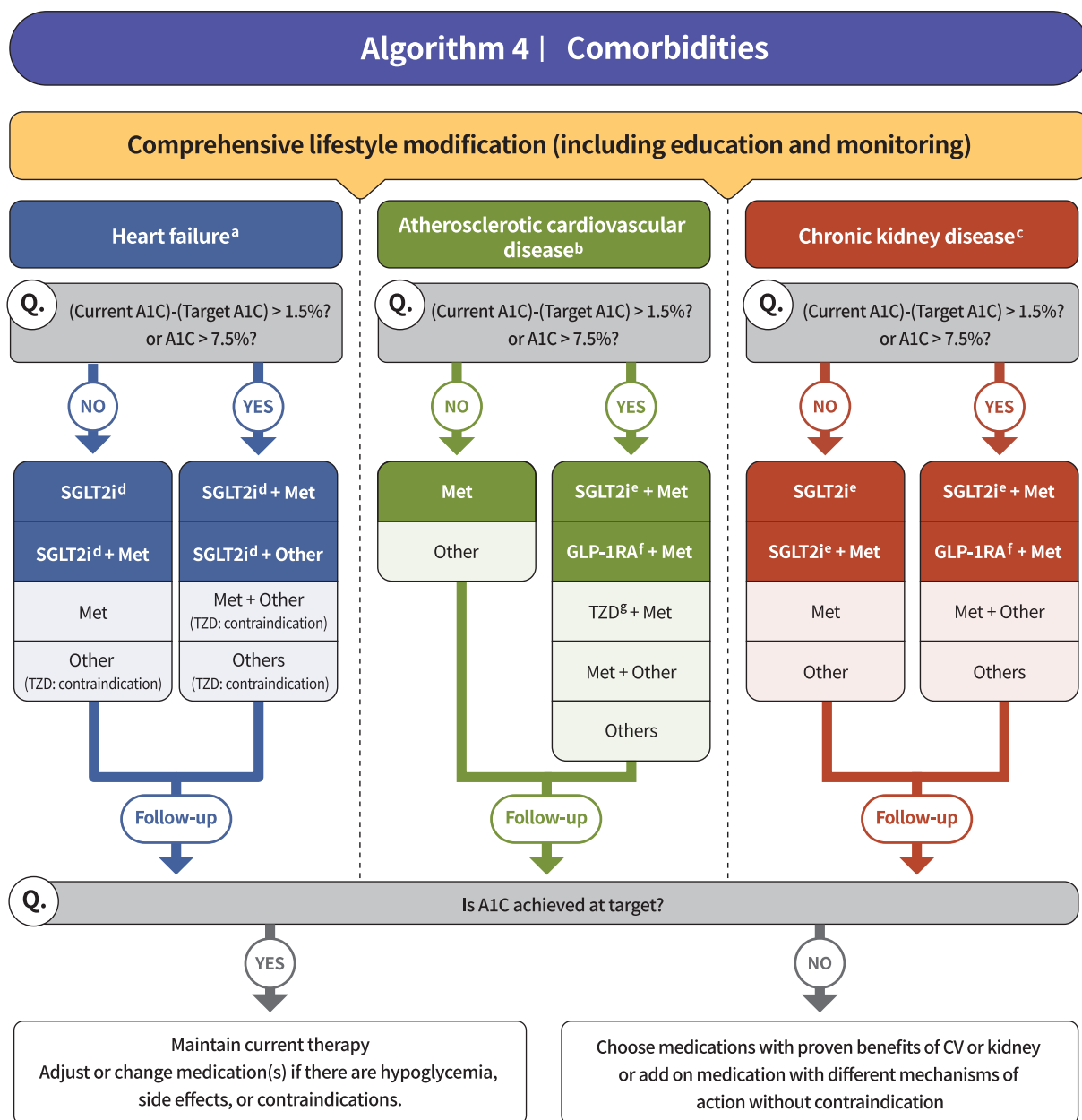


Fig. 2. Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes and heart failure, atherosclerotic cardiovascular disease, or chronic kidney disease [4].

Adapted from the article of Hur et al. (Diabetes Metab J 2021;45:461-81) [4] in accordance with the Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC BY-NC 4.0) license.

SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; Met, metformin; TZD, thiazolidinedione; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; CV, cardiovascular.

^aParticularly HF with reduced ejection fraction (HFrEF, clinical diagnosis of HF and left ventricular ejection fraction ≤ 40%). ^bHistory of acute coronary syndrome or myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary heart disease with or without revascularization, other arterial revascularization, stroke, or peripheral artery disease assumed to be atherosclerotic in origin. ^ceGFR < 60 mL/min/1.73 m² or urine albumin creatinine ratio ≥ 30 mg/g. ^dDapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin. ^eDapagliflozin, empagliflozin. ^fDulaglutide, liraglutide, semaglutide. ^gPioglitazone.

Table 1. Summary of cardiovascular and renal outcome trials with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in type 2 diabetes

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS/ CANVAS-R	DECLARE-TIMI 58	CREDENCE	VERTIS-CV
Patients enrolled (n)	7,020	10,142	17,160	4,401	8,246
Drug	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin	Ertugliflozin
Median duration of follow-up (y)	3.1	2.4	4.2	2.6	3.0
Mean baseline HbA1c (%)	8.1	8.2	8.3	8.3	8.2
Mean duration of diabetes (y)	NA	13.5	11.0	15.8	13.0
Baseline prevalence of CV disease/HF (%)	99	72	41	50	100
Baseline prevalence of HF (%)	10	14	10	15	23.7
MACE outcome, HR (95% CI)	0.86 (0.74~0.99)	0.86 (0.75~0.97)	0.93 (0.84~1.03)	0.80 (0.67~0.95)	0.97 (0.85~1.11)
Hospitalization for HF or CV death, HR (95% CI)	0.66 (0.55~0.79)	0.78 (0.67~0.91)	0.83 (0.73~0.95)	0.69 (0.57~0.83)	0.88 (0.75~1.03)
CV death, HR (95% CI)	0.62 (0.49~0.77)	0.87 (0.72~1.06)	0.98 (0.82~1.17)	0.78 (0.61~1.00)	0.92 (0.77~1.11)
Fatal or nonfatal MI, HR (95% CI)	0.87 (0.70~1.09)	0.89 (0.73~1.09)	0.89 (0.77~1.01)	Not reported	1.04 (0.86~1.26)
Fatal or nonfatal stroke, HR (95% CI)	1.18 (0.89~1.56)	0.87 (0.69~1.09)	1.01 (0.84~1.21)	Not reported	1.06 (0.82~1.37)
All-cause mortality, HR (95% CI)	0.68 (0.57~0.82)	0.87 (0.74~1.01)	0.93 (0.82~1.04)	0.83 (0.68~1.02)	0.93 (0.80~1.08)
HF hospitalization, HR (95% CI)	0.65 (0.50~0.85)	0.67 (0.52~0.87)	0.73 (0.61~0.88)	0.61 (0.47~0.80)	0.70 (0.54~0.90)
Renal composite endpoint, HR (95% CI)	0.54 (0.40~0.75)	0.60 (0.47~0.77)	0.53 (0.43~0.66)	0.70 (0.59~0.82)	0.81 (0.63~1.04)

EMPA-REG OUTCOME, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose trial; CANVAS, Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CANVAS-R, CANVAS-Renal; DECLARE-TIMI 58, Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58; CREDENCE, Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation; VERTIS-CV, eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial; CV, cardiovascular; HF, heart failure; MACE, major adverse cardiovascular events; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; MI, myocardial infarction; NA, not available.

나, dapagliflozin이나 ertugliflozin 연구에서는 증명되지 않았다. DECLARE-TIMI의 coprimary outcome이었던 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관질환으로 인한 사망은 대체로 유의하게 감소하는 결과를 보였다. 이 연구들의 메타분석에서도 죽상경화심혈관질환이 있는 사람에서의 이득은 유의

하다고 보고하였으나, 위험인자만을 가진 사람에서는 결론이 혼재되고 있다[10-13]. 더욱이, 우리나라에서 발매되지 않은 canagliflozin의 연구들을 제외해 보면 죽상경화심혈관질환이 없는 고위험군에서 주요심혈관질환 발생이나 심혈관질환으로 인한 사망에 대한 이득이 명확하지 않다고 판단하였

다. 또한, 우리나라 당뇨병 환자에서 고위험군의 정의를 어떻게 할지에 대한 consensus가 부족하다고 판단되어 죽상경화심혈관질환이 있는 사람에 대해서만 권고하는 것으로 결정하였다.

GLP-1수용체작용제의 CVOT를 정리해 보면, liraglutide, semaglutide, dulaglutide의 CVOT 연구에서 3 point

MACE의 감소 효과가 유의하였고(Table 2) [14-16], 이들 연구의 메타분석에서 죽상경화심혈관질환이 있는 사람에서의 이득은 유의하였으나 이전에 심혈관질환을 동반하지 않은 고위험군에서의 심혈관질환 발생에 대한 이득은 유의하지 않았다[10]. 다만, 기존 죽상경화심혈관질환이 있었던 환자가 30% 정도 포함된 REWIND (Researching Cardiovas-

Table 2. Summary of cardiovascular outcome trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes

	ELIXA	LEADER	REWIND	SUSTAIN-6	PIONEER-6
No. of patients	6,068	9,340	9,901	3,297	3,183
Drug	Lixisenatide	Liraglutide	Dulaglutide	Semaglutide SQ	Semaglutide oral
Median duration of follow-up (y)	2.1	3.8	5.4	2.1	1.3
Mean baseline A1c (%)	7.7	8.7	7.2	8.7	8.2
Baseline ASCVD/HF (%)	100	81	31	72	85
Baseline HF (%)	22	18	9	24	NR
MACE outcome ^a , HR (95% CI)	1.02 (0.89~1.17)	0.87 (0.78~0.97)	0.88 (0.79~0.99)	0.74 (0.58~0.95)	0.79 (0.57~1.11)
CV death, HR (95% CI)	0.98 (0.78~1.22)	0.78 (0.66~0.93)	0.91 (0.78~1.06)	0.98 (0.65~1.48)	0.49 (0.27~0.92)
Fatal or nonfatal MI, HR (95% CI) ^b	1.03 (0.87~1.22)	0.86 (0.73~1.00)	0.96 (0.79~1.15)	0.74 (0.51~1.08)	1.18 (0.73~1.90)
Fatal or nonfatal stroke, HR (95% CI) ^b	1.12 (0.79~1.58)	0.86 (0.71~1.06)	0.76 (0.62~0.94)	0.61 (0.38~0.99)	0.74 (0.35~1.57)
All-cause mortality, HR (95% CI)	0.94 (0.78~1.13)	0.85 (0.74~0.97)	0.90 (0.80~1.01)	1.05 (0.74~1.50)	0.51 (0.31~0.84)
HF hospitalization, HR (95% CI)	0.96 (0.75~1.23)	0.87 (0.73~1.05)	0.93 (0.77~1.12)	0.86 (0.48~1.55)	1.11 (0.77~1.61)
Renal composite outcome ^c	0.84 (0.68~1.02)	0.78 (0.67~0.92)	0.85 (0.77~0.93)	0.64 (0.46~0.88)	0.64 (0.46~0.88)

ELIXA, Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome; LEADER, Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; REWIND, Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes; SUSTAIN-6, Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes; PIONEER, Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; HF, heart failure; MACE, major adverse cardiovascular events; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; NR, not reported.

^aMACE outcome is a composite of CV death, MI, or stroke. ^bThe risk estimates and 95% CIs for SUSTAIN-6 is for nonfatal MI (excluding fatal MI) or nonfatal stroke (excluding fatal stroke). The effect estimates for the composite endpoints of fatal or nonfatal MI and fatal or nonfatal stroke were not available in the primary manuscripts. ^cThe renal composite outcome reported in a recent meta-analysis was a composite of the development of macroalbuminuria doubling of serum creatinine, a ≥ 40% decline in eGFR, development of end-stage kidney disease, or death due to renal causes. For SUSTAIN-6, the renal composite was persistent macroalbuminuria, persistent doubling of serum creatinine with an eGFR < 45 mL/min/1.73 m² need for continuous renal replacement therapy.

cular Events with a Weekly Incretin in Diabetes) 연구의 경우 일반적인 당뇨병 환자들의 population의 특성을 가장 잘 반영하였다고 평가되고 있는데, 이 연구의 결과를 중요하게 판단하여 GLP-1수용체작용제를 심혈관질환 고위험군으로까지 확대하여 권고해 볼 수도 있을 것으로 생각된다. 이 부분에서 고려해야 할 사항은 SGLT2억제제와 마찬가지로 우리나라 당뇨병 환자에서 고위험군의 정의를 어떻게 할 것인지에 대한 추가적인 논의가 필요하다는 것이다.

2021년 치료지침에서는 심부전을 동반한 경우 심혈관이익이 입증된 SGLT2억제제를 포함한 치료를 우선 고려하도록 하였는데, 이는 SGLT2억제제를 당화혈색소나 기존 메트포민 사용과 상관없이 추천한다는 의미를 담고 있다.

이 권고는 2019년~2020년 발표된 SGLT2억제제의 심부전 관련 연구인 DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), EMPEROR-REDUCED (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) 연구 결과를 기반으로 하고 있다. 두 연구 모두 당뇨병과 상관없이 NYHA class II, III, 또는 IV의 심부전이 있고, 심구출률이 40% 이하인 심부전 환자를 대상으로 하였고, primary outcome인 심부전으로 인한 입원 또는 심혈관질환으로 인한 사망의 위험도를 25% 유의하게 감소시켰다 [17,18]. 따라서, 심구출률이 감소된 심부전 환자에서 심부전으로 인한 입원이나 심혈관 사망률을 감소시키기 위해 dapagliflozin 혹은 empagliflozin을 당화혈색소나 메트포민 사용 여부와 무관하게 우선 사용한다는 권고는 적절하다 생각된다.

이러한 연구 결과를 기반으로 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에서는 2형당뇨병의 혈당조절 치료 이외에 심구출률이 감소된 심부전 치료 목적으로 dapagliflozin을 인정했고, empagliflozin은 죽상경화심혈관 질환이 있는 2형당뇨병 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망을 감소시키기 위해 사용할 수 있다는 적응증이 있는 상태이다. 국내에서도 dapagliflozin에 대해서 만성심부전 적응증이 인정되어, 2021년 1월부터 환자 100% 부담으로 급여 인정

이 되고 있다.

2. 혈압 조절

심혈관질환 위험관리 중 또 하나 중요한 치료의 축은 혈압 관리이다. 당뇨병 환자는 병원 방문 시마다 혈압을 측정하도록 하고 정상 혈압은 120/80 mm Hg 미만으로 정의하였다. 혈압관리를 위해서도 나트륨섭취를 줄이고 칼륨섭취는 늘리며, 음주를 최소화하고 적절한 운동량을 유지하는 등의 생활습관교정이 중요하다. 당뇨병 환자의 혈압 조절 목표는 수축기혈압 140 mm Hg 미만, 확장기혈압 85 mm Hg 미만이다. 심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자는 혈압을 130/80 mm Hg 미만으로 조절할 것을 고려한다. 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 모든 항고혈압제를 일차약물로 사용할 수 있다. 알부민뇨를 동반한 경우나 관상동맥질환을 동반한 당뇨병 환자에게는 안지오텐신전환효소억제제나 안지오텐신II수용체차단제를 권고한다. 일차약물로 혈압조절이 되지 않는 경우 서로 다른 기전을 가진 약물들의 병용요법을 권장하나, 안지오텐신전환효소억제제와 안지오텐신II수용체차단제의 병용은 권장하지 않는다. 혈압이 160/100 mm Hg를 초과하는 경우 적극적인 생활습관교정과 함께 처음부터 2제 이상의 병용요법을 권고한다.

3. 이상지질혈증 관리

심혈관질환의 위험도를 평가하기 위해 당뇨병을 처음 진단했을 때와 이후 매년 1회 이상 혈청 총 콜레스테롤, HDL (high density lipoprotein) 콜레스테롤, 중성지방, LDL (low density lipoprotein) 콜레스테롤을 측정한다. 지질의 종류별 목표는 심혈관질환이 없는 경우 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만, 심혈관질환이 있는 경우는 70 mg/dL 미만이다. 또한, 알부민뇨, 추정사구체여과율 60 mL/min/1.73 m² 미만, 망막병증과 같은 표적장기 손상이 있거나, 고혈압, 흡연, 관상동맥질환의 조기발병 가족력(남자 55세 미만, 여자 65세 미만) 등의 위험인자를 하나 이상 가지고 있는 경우

LDL 콜레스테롤을 70 mg/dL 미만으로 조절하도록 한다. LDL 콜레스테롤의 목표치 도달을 우선으로 하고, 도달하지 못한 경우 약물치료를 한다. LDL 콜레스테롤을 낮추기 위해 스타틴을 일차약물로 사용한다. 최대내약용량(maximum tolerable dose)의 스타틴으로 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못한 경우 에제티미브의 추가를 고려한다. 심혈관 질환이 있는 당뇨병 환자에게서 에제티미브를 추가한 후에도 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하지 못한 경우 스타틴과 PCSK9억제제의 병용을 고려한다. 고중성지방혈증의 치료로는 금주와 체중감소를 포함한 생활습관교정과 혈당조절 등의 이차요인의 치료를 우선적으로 고려한다. 심한 고중성지방혈증(500 mg/dL 초과)의 경우 페노파이버레이트, 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 고려한다. 약물치료 4~12주 후 혈청 지질검사를 하고 치료에 대한 반응과 순응도를 평가한다.

4. 항혈소판제 치료

심혈관질환을 동반한 성인에게 이차예방 목적으로 아스피린(일일 100 mg)을 사용한다. 심혈관질환을 동반한 성인에게 아스피린 알레르기가 있는 경우 일일 75 mg의 클로피도그렐의 사용을 고려한다. 급성관상동맥증후군이 발생한 경우에는 아스피린과 P2Y12수용체대항제를 병용한다. 심혈관 위험이 높으나 출혈 위험은 높지 않은 환자에게는 심혈관질환의 일차예방을 위해 아스피린(일일 100 mg)의 사용을 고려할 수 있다.

결론

2021년 대한당뇨병학회의 당뇨병 진료지침에서는 심혈관 질환 위험관리를 위해 심부전을 동반한 경우 심혈관이익이 입증된 dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin 등의 SGLT2억제제를 우선적으로 권고하였고, 죽상경화심혈관 질환을 동반한 경우 병용요법 시 심혈관이익이 입증된 empagliflozin, dapagliflozin 등의 SGLT2억제제 혹은 dulaglutide, liraglutide, semaglutide 등의 GLP-1수용체작

용제를 포함한 치료를 권고하였다. 또한, 일반적으로 140/85 mm Hg 미만으로 혈압 조절, LDL 콜레스테롤 조절, 항혈소판제 사용 등 다면적 접근을 통해 심혈관위험을 감소시키도록 노력할 것을 강조하였다.

REFERENCES

1. Park JH, Ha KH, Kim BY, Lee JH, Kim DJ. Trends in cardiovascular complications and mortality among patients with diabetes in South Korea. *Diabetes Metab J* 2021;45:283.
2. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
3. Korean Diabetes Association. 2021 Clinical practice guidelines for diabetes. Seoul: Korean Diabetes Association; 2021.
4. Hur KY, Moon MK, Park JS, Kim SK, Lee SH, Yun JS, et al. 2021 Clinical practice guidelines for diabetes mellitus of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J* 2021;45:461-81.
5. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-24.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
8. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck

- S, Masiukiewicz U, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35.
9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
10. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.
11. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
12. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-58.
13. Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompoin S, Lam CSP, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014908.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
15. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
17. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
18. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.